

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 106.510

N° 1.522.956

Classification internationale : C 07 c // C 07 d

Procédé de préparation de trifluorométhyl-dibenzocycloheptène-5-ones.

Société dite : MERCK & CO., INC. résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 16 mai 1967, à 15^h 26^m, à Paris.

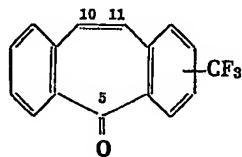
Délivré par arrêté du 18 mars 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 17 du 26 avril 1968.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 31 mai 1966, sous le n° 553.636,
 au nom de M. Edward Louis ENGELHARDT.)

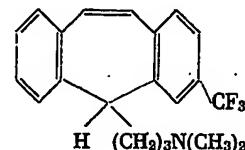
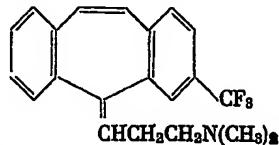
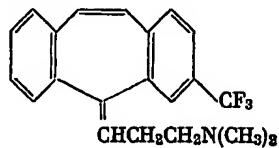
La présente invention concerne des dérivés de dibenzocycloheptènes, et en particulier la préparation des trifluorométhyl-dibenzocycloheptène-5-ones.

On peut représenter les trifluorométhyl-dibenzocycloheptène-5-ones de la présente invention par la structure suivante :



Les pointillés de la formule ci-dessus indiquent que les composés peuvent être saturés ou non saturés dans les positions mentionnées.

Les composés représentés ci-dessus sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de trifluorométhyl-dibenzocycloheptènes comme le 5-(3-diméthylaminopropylidène)-3-trifluorométhyl-5H-dibenzo[a,d]-cycloheptène, le 5-(3-diméthylaminopropylidène)-3-trifluorométhyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cycloheptène et le 5-(3-diméthylaminopropyl)-3-trifluorométhyl-10,11-dihydro-5H-dibenzocycloheptène ayant les formules respectives suivantes :



qui possèdent une activité comme tranquillisants et/ou agents anti-dépression.

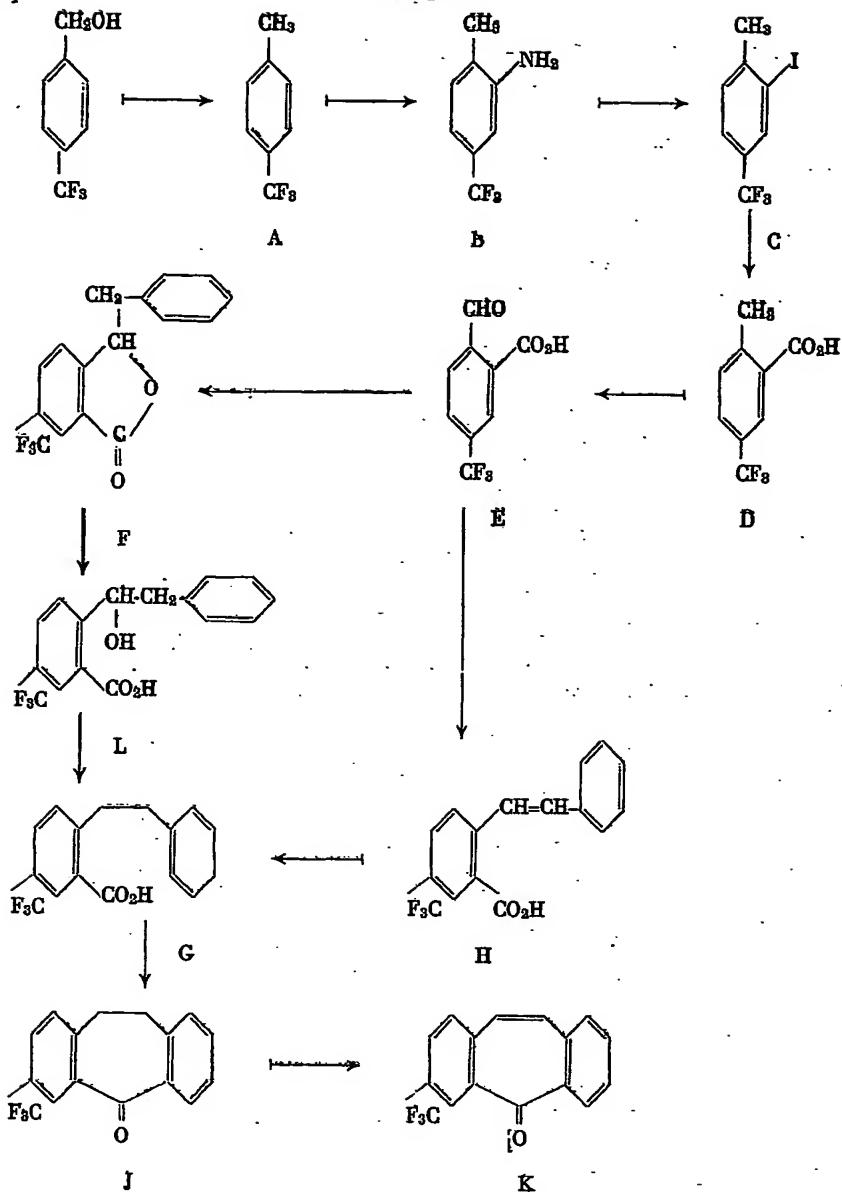
Les composés de la présente invention se préparent par l'un ou l'autre des deux modes opératoires représentés ci-dessous.

(Voir formules page suivante)

On conduit la préparation du p-trifluorométhyltoluène, désigné par A dans le schéma ci-dessus, par hydrogénéation de l'alcôol trifluorométhylbenzylique, de préférence catalytiquement, et de préférence avec de l'hydrogène sur oxyde de palladium dans un acide organique liquide comme l'acide acétique. On effectue l'hydrogénéation à toute température, mais le plus facilement à la température ambiante et à une pression comprise entre la pression atmosphérique et 7 hpz environ, une pression comprise entre 2,1 et 3,5 hpz étant satisfaisante. On prépare la 5-trifluorométhyl-o-toluidine, désignée par B dans le schéma ci-dessus, par nitration de A par des procédés classiques, par exemple avec l'acide nitrique dans l'acide sulfurique, ce qui est suivi par l'hydrogénéation du groupe nitro, de préférence catalytiquement, et de préférence avec de l'hydrogène sur un catalyseur au platine dans un acide organique liquide comme l'acide acétique.

Une réaction classique de Sandmeyer sur le composé désigné par B comprenant la diazotation puis un traitement avec un iodure de métal alcalin, comme l'iodure de potassium, produit le 2-iodo-4-trifluorométhyl toluène, désigné par C.

On conduit la préparation de l'acide 5-trifluoromé-



thyl-o-tolue, désigné par D dans le schéma ci-dessus, par la préparation d'un réactif de Grignard à partir du composé C par des techniques classiques, ce qui est suivi par la carbonatation à l'aide d'anhydride carbonique.

On conduit la préparation de l'acide 5-trifluorométhyl-phthalaldéhydique, désigné par E, par traitement de D avec un excès de chlorure de thionyle, ou avec du chlorure de thionyle dans un hydrocarbure solvant inert comme le benzène, à des températures ordinaires, ce qui est suivi par un traitement de ce produit par une N-halogénamide comme la N-bromosuccinimide sous l'influence d'un rayonnement ultraviolet. On traite ensuite le produit halogéné avec une solution d'un alcoolate de métal alcalin dans un alcool inférieur,

comme du méthylate de sodium dans le méthanol, en refroidissant, ce qui est suivi par un chauffage avec un acide minéral, par exemple par chauffage au reflux avec l'acide chlorhydrique, et isolement du produit, ce qui est facilité par l'utilisation d'un composé d'addition de bisulfite comme intermédiaire.

On prépare le 3-benzyl-6-trifluorométhylphthalide, composé désigné par F dans le schéma des réactions ci-dessus, par addition d'un halogénure de benzyl, magnésium, de préférence le chlorure de benzyl magnésium, préparé par des techniques classiques, sur l'acide 5-trifluorométhylphthalaldéhydique (E) et décomposition du complexe avec un acide minéral.

On conduit la préparation de l'acide 2-phénéthyl-

5-trifluorométhylbenzoïque, désigné par G dans le schéma ci-dessus, en ouvrant le noyau de la lactone F pour obtenir un sel de métal alcalin de l'acide, désigné par L, et en hydrogénant, de préférence sur un catalyseur au palladium dans un milieu basique, comme avec un hydroxyde de métal alcalin dans l'alcool absolu.

Un autre procédé de préparation de l'acide 2-phénéthyl-5-trifluorométhylbenzoïque (G) consiste à passer par l'acide 4-trifluorométhylstilbène-2-carboxylique, désigné par H. Dans ce cas, on utilise une réaction de Wittig dans laquelle le benzylidène-triarylphosphorane réactif est préparé à partir du carbonium diméthyl sulfinyle, préparé à partir d'un hydrure de métal alcalin dans le diméthyl sulfoxyde, et un halogénure de benzyltriarylphosphonium, par exemple le chlorure de benzyltriphenylphosphonium, bien que tout groupe aryle soit satisfaisant du fait qu'il ne prend pas part lui-même à la réaction.

On ajoute un sel de métal alcalin de l'acide 5-trifluorométhylphthalaldéhydique (E) au réactif ci-dessus pour obtenir l'acide 4-trifluorométhylstilbène-2-carboxylique (H) intermédiaire. On hydrogène ensuite cet intermédiaire, de préférence catalytiquement, et de préférence avec de l'hydrogène sur un catalyseur au palladium dans un alcali aqueux, pour obtenir le produit intermédiaire G.

On peut préparer la 3-trifluorométhyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cycloheptène-5-one, désignée par J dans la succession de réactions ci-dessus, par cyclodeshydratation de l'acide 2-phénéthyl-5-trifluorométhylbenzoïque (G), par exemple dans l'anhydride trifluoroacétique avec du trifluorure de bore comme catalyseur.

On prépare le produit final, la 3-trifluorométhyl-5H-dibenzo[a,d]-cycloheptène-5-one, désignée par K, par bromation du composé dihydrogéné (J) avec une N-bromoamide comme la N-bromosuccinimide en présence d'un catalyseur mettant en jeu des radicaux libres comme le peroxyde de benzoyle dans un solvant inerte comme le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le benzène, le toluène, etc. Après son isolement on soumet le produit brut bromé à une élimination de HBr à l'aide d'une base, de préférence une base organique, comme une trialkylamine, par exemple la triéthylamine.

L'exemple suivant illustre la préparation des composés considérés et de leurs intermédiaires.

Exemple. — 3-trifluorométhyl-5H-dibenzo[a,d]-cycloheptène-5-one.

A. p-trifluorométhyltoluène.

On dissout 82,25 g (0,467 mole) d'alcool p-trifluorométhylbenzylique dans 165 ml d'acide acétique glacial, on ajoute 1,78 g de monoxyde de palladium comme catalyseur, et on hydrogène le

mélange à 25 °C et sous une pression de 2,8 hpx. Après avoir séparé le catalyseur, on ajoute le filtrat goutte à goutte à une solution agitée de 346 ml d'une solution 10N d'hydroxyde de potassium maintenue au-dessous de 10 °C en refroidissant avec un mélange de glace et de sel. On extrait le produit avec trois portions de 40 ml d'éther de pétrole (point d'ébullition, 30 à 40 °C). On lave les extraits combinés à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium anhydre, puis on les distille à travers une colonne de distillation à bande tournante. Le produit bout à 129-130 °C n_{D}^{20} 1,4276 et il pèse 61,42 g (82 %).

Analyse d'une fraction centrale : C₈H₇F₃.

Calculé (%) :

C : 60,01; H : 4,41; F : 35,59.

Trouvé (%) :

C : 59,83; H : 4,54; F : 35,76.

B. 5-trifluorométhyl-o-toluidine.

On dissout 47,62 g (0,298 mole) de p-trifluorométhyltoluène dans 96 ml d'acide sulfurique concentré, et on traite avec 29,6 g (0,328 mole) d'une solution d'acide nitrique concentré (70-71 %) dans 61,8 g d'acide sulfurique concentré que l'on ajoute goutte à goutte en quarante minutes en agitant et en refroidissant dans un bain de glace. On agite ensuite le mélange dans le bain de glace pendant trente minutes, on le laisse se réchauffer lentement jusqu'à 23 à 26 °C, et on l'agit à 23-26 °C pendant vingt et une heures. On verse avec soin le mélange réactionnel dans 350 ml de glace et d'eau et on l'extract trois fois avec trois portions de 200 ml de chlorure de méthylène. On groupe les extraits et on les lave deux fois avec des portions de 200 ml d'eau, trois fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, et trois fois avec des portions de 300 ml d'eau. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, le solvant est distillé à la pression atmosphérique. On dissout le résidu liquide de couleur orange dans 290 ml d'acide acétique glacial et on l'hydrogène à 25 °C et sous une pression de 3,5 hpx sur 4,4 g d'un catalyseur à 5 % de platine sur charbon. On sépare ensuite le catalyseur, on traite la solution avec 36,5 ml d'une solution éthanolique 10,2 N d'acide chlorhydrique (0,372 mole, 25 % en excès) et on l'évapore sous pression réduite sur le bain-marie bouillant. On recristallise ensuite le résidu solide brun dans l'alcool isopropylique, ce qui fournit 44,96 g de produit fondant à 249,5-253,5 °C (en raison de la sublimation, il est nécessaire de déterminer les points de fusion dans les tubes capillaires hermétiques). La concentration des liqueurs-mères donne 10,96 g supplémentaires de produit fondant à 248,5-251 °C (rendement global de 84 %). Un échantillon analytique provenant d'un autre essai fond à 249-251,5 °C après recristallisation dans l'alcool isopropylique.

Analyse : $C_8H_8F_3N \cdot HCl$.

Calculé (%) :

C : 45,40; H : 4,29; N : 6,62.

Trouvé (%) :

C : 45,58; H : 4,43; N : 6,82.

C. 2-*iodo-4-trifluorométhyltoluène.*

On refroidit jusqu'à — 3 °C dans un bain de glace et de sel une suspension de 67,73 g (0,32 mole) de chlorhydrate de 5-trifluorométhyl-o-toluidine dans 810 ml d'eau et 122 ml d'acide chlorhydrique concentré. On ajoute une solution de 22,35 g de nitrite de sodium dans 81 ml d'eau au-dessous de la surface du liquide en vingt minutes tout en agitant. On agite la solution de couleur orange dans le bain de glace et de sel pendant une heure, puis on la traite avec une solution de 81 g d'iodure de potassium dans 240 ml d'eau. Il se produit un dégagement de gaz considérable et un précipité brun se sépare. On agite le mélange dans un bain de glace et de sel pendant une heure, puis on chauffe sur un bain-marie bouillant pendant deux heures. Après avoir éliminé la couleur de l'iode avec une solution à 20 % de bisulfite de sodium, on soumet le mélange à un entraînement à la vapeur d'eau et on recueille environ quatre litres de distillat. On extrait le produit avec quatre portions de 800 ml de chlorure de méthylène. On groupe les extraits, on les déshydrate sur sulfate de sodium anhydre, et on distille le solvant à la pression atmosphérique. On distille le résidu liquide rouge sous pression réduite, et le produit bouillant à 66 °C/4,8 mm, pèse 67,74 g (74 %). Un échantillon analytique provenant d'un autre essai bout à 64-65 °C/4,8 mm; $n_D^{20} = 1,5226$.

Analyse : $C_8H_8F_3I$.

Calculé (%) :

C : 33,59; H : 2,11; I : 44,37.

Trouvé (%) :

C : 33,93; H : 2,41; I : 44,20.

D. Acide 5-trifluorométhyl-o-toluïque.

On traite 27,7 g (1,14 atome-gramme) de tournoires de magnésium, un cristal d'iode, 2,5 ml de bromoéthane et 20 ml de tétrahydrofurane avec 3 ml d'une solution de 32,69 g (0,114 mole) de 2-*iodo-4-trifluorométhyltoluène* dans 130 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange lentement à la température ambiante pendant environ cinq minutes pour amorcer la réaction. On ajoute le reste du composé iodé en trente minutes à un débit permettant de maintenir un doux reflux. On chauffe ensuite le mélange au reflux sur un bain-marie bouillant pendant quatre-vingt-dix minutes en agitant, on refroidit dans un bain de glace et de sel jusqu'à — 5 °C et on fait barboter de l'anhydride carbonique anhydre dans le mélange pendant deux heures et demie, en maintenant la température au-dessous de 5 °C. Tout en poursuivant le refroidisse-

ment, on hydrolyse le mélange en ajoutant goutte à goutte 133 ml d'acide chlorhydrique 6N. On sépare par filtration le magnésium n'ayant pas réagi, on extrait le filtrat avec trois portions de 400 ml d'éther, on mélange les extraits et on les extrait trois fois avec des portions de 200 ml d'une solution à 5 % d'hydroxyde de sodium. On chauffe les extraits alcalins combinés sur un bain-marie bouillant pendant quatre-vingt-dix minutes tout en faisant passer un courant d'azote sur la solution pour enlever l'éther. On filtre la solution trouble, et on acidifie le filtrat jaune limpide avec une solution 3N d'acide chlorhydrique. On recueille le solide blanc, on le lave en le mettant en suspension dans l'eau et on le sèche dans un dessiccateur à vide d'abord sur de l'acide sulfurique concentré, et finalement sur de l'anhydride phosphorique. Le rendement en produit fondant à 123-124,5 °C est de 16,15 g (69 %). Un échantillon analytique provenant d'un autre essai fond à 123,5-125 °C après sublimation à 105 °C et à 40 mm.

Analyse : $C_9H_7F_3O_2$.

Calculé (%) :

C : 52,95; H : 3,46; G : 27,92.

Trouvé (%) :

C : 53,14; H : 3,61; F : 27,71.

E. Acide 5-trifluorométhyl-phtalaldéhydique.

On dissout 20,53 g (0,10 mole) d'acide 5-trifluorométhyl-o-toluique dans 300 ml de chlorure de thionyle et on chauffe la solution au reflux pendant une heure. On distille le chlorure de thionyle en excès sous pression réduite à une température inférieure à 40 °C. On dissout le résidu liquide brun dans 510 ml de tétrachlorure de carbone, on ajoute 37,38 g (0,21 mole) de N-bromosuccinimide et on agite le mélange et on le chauffe au reflux pendant quarante et une heures sous l'effet d'un rayonnement ultraviolet. On enlève la succinimide par filtration et on distille le filtrat sous pression réduite à 45-50 °C pour enlever le tétrachlorure de carbone. On dissout le résidu huileux rouge dans 150 ml d'éther anhydre et on ajoute la solution goutte à goutte en agitant à 400 ml d'une solution méthanolique 1,016 N de méthylate de sodium tout en refroidissant dans un mélange d'anhydride carbonique solide et d'acétone. Un précipité se sépare immédiatement et on agite le mélange à la température ambiante pendant dix heures. On distille l'éther, puis on chauffe le mélange au reflux pendant une heure et demie. On ajoute 250 ml d'eau et on poursuit le chauffage au reflux pendant deux heures ce qui est suivi par l'addition de 104 ml d'une solution 6N d'acide chlorhydrique et une heure supplémentaire de chauffage au reflux. On distille le méthanol sous pression réduite et on soumet le résidu à un partage de distribution entre 225 ml de chlorure de méthylène et 200 ml d'eau. On sépare

la couche aqueuse et on l'extrait de nouveau avec du chlorure de méthylène. On lave les extraits combinés de chlorure de méthylène une fois avec de l'eau, puis on les extrait trois fois avec des portions de 250 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et on les lave trois fois à l'eau. On groupe les extraits de bicarbonate et les eaux de lavage, on acidifie avec une solution 6N d'acide chlorhydrique et on extrait avec trois portions de 250 ml de chlorure de méthylène. Après un lavage à l'eau, on extrait les extraits combinés de chlorure de méthylène trois fois avec des portions de 200 ml d'une solution à 20 % de bisulfite de sodium. On acidifie les extraits combinés de bisulfite avec 180 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on les évapore sous pression réduite sur le bain-marie bouillant. On met en suspension le résidu solide jaune dans 500 ml de solution 6N d'acide chlorhydrique et on chauffe au reflux en agitant pendant deux heures et demie. On verse le mélange réactionnel dans 300 ml d'eau, on extrait trois fois avec du benzène, et on lave les extraits combinés avec de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, on évapore le benzène sous pression réduite ce qui laisse un solide jaune pâle comme résidu. Le produit pèse 6,66 g (31 %) et fond à 112,5-114,5 °C. Un échantillon analytique fond à 114-115 °C après recristallisation dans l'eau.

Analyse : C₉H₅F₃O₃.

Calculé (%) :

C : 49,55; H : 2,31; F : 26,13.

Trouvé (%) :

C : 49,60; H : 2,51; F : 26,44.

F. 3-benzyl-6-trifluorométhylphthalide.

On recouvre 0,96 g (0,0396 atome-gramme) de tournures de magnésium et un cristal d'iode avec 4 ml d'éther anhydre et on ajoute au mélange 2 ml d'une solution de 5,01 g (0,0396 mole) de chlorure de benzyle dans 20 ml d'éther anhydre. La réaction commence immédiatement et on ajoute le reste de la solution de chlorure de benzyle goutte à goutte en trente minutes, en ralentissant de temps en temps la réaction par un refroidissement dans un bain de glace lorsque le reflux devient vigoureux. On chauffe le mélange au reflux sur un bain-marie bouillant pendant trente minutes, puis on transfère la solution de chlorure de benzylmagnésium vers une ampoule à robinet sous atmosphère d'azote. On ajoute goutte à goutte le réactif de Grignard, en trente minutes, à une solution agitée de 2,17 g (0,0099 mole) d'acide 5-trifluorométhyl-phthalaldéhydique dans 24 ml de tétrahydrofurane anhydre tout en refroidissant dans un bain de glace. On agite la solution rouge à la température ambiante pendant une heure, puis on la refroidit dans un bain de glace et on hydrolyse le produit d'addition de Grignard en ajoutant goutte à goutte 10 ml d'une

solution 6N d'acide chlorhydrique. On évapore le solvant sous pression réduite au-dessous de 40 °C et on soumet le résidu à un partage entre l'éther et l'eau. On sépare la couche éthérale et on la lave deux fois avec de l'eau, on l'extrait trois fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et on la lave trois fois avec de l'eau. Après déshydratation sur sulfate de magnésium anhydre et évaporation du solvant sous pression réduite sur le bain-marie bouillant, on obtient un résidu huileux jaune, qui est un mélange de 3-benzyl-6-trifluorométhylphthalide et de dibenzyle.

G. Acide 2-phénéthyl-5-trifluorométhylbenzoïque.

On dissout le résidu dans 50 ml d'éthanol absolu et on le traite avec 7,0 ml d'une solution éthanolique 1,29 N d'hydroxyde de sodium. On hydrogène la solution à 70 °C et sous une pression de 3,15 hpz sur 2 g d'un catalyseur à 10 % de palladium sur charbon. Au bout de quatre heures, on ajoute 2 g supplémentaires de catalyseur et on poursuit l'hydrogénéation pendant seize heures. On sépare le catalyseur par filtration, on acidifie la solution avec 5 ml d'une solution éthanolique 7,1 N d'acide chlorhydrique et on évapore sous pression réduite sur le bain-marie bouillant. On soumet le résidu à un partage entre 40 ml d'éther et 40 ml d'eau, on sépare la couche aqueuse et on extrait de nouveau avec 40 ml d'éther. On extrait les extraits éthérolés combinés avec trois portions de 40 ml d'une solution à 5 % d'hydroxyde de sodium et on lave quatre fois à l'eau. On mélange les extraits alcalins et les eaux de lavage, on acidifie avec une solution 3 N d'acide chlorhydrique et on extrait avec trois portions de chlorure de méthylène. Après lavage à l'eau et séchage sur sulfate de magnésium, on évapore le chlorure de méthylène sous pression réduite, ce qui laisse un résidu solide jaune pâle pesant 1,27 g. On combine le résidu avec 0,37 g d'une matière provenant d'une préparation précédente et on le sublime à 115-120 °C sous une pression de 0,3 mm. Le produit est un solide blanc pesant 1,03 g et fondant à 111-114 °C. Un échantillon analytique fond à 114,5-116 °C après recristallisation dans l'hexane.

Analyse : C₁₁H₁₃F₃O₂.

Calculé (%) :

C : 65,30; H : 4,45; F : 19,37.

Trouvé (%) :

C : 65,23; H : 4,40; F : 19,30.

H. Acide 4-trifluorométhylstilbène-2-carboxylique.

On agite 2,5 g (0,055 mole) d'hydrure de sodium (dispersion à 53,5 % dans l'huile minérale) et 25 ml de diméthylsulfoxyde et on chauffe à 73 °C sous atmosphère d'azote jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène soit terminé (une heure). On refroidit la solution trouble jusqu'à la température ambiante

et on la dilue avec 25 ml de diméthylsulfoxyde. On dilue une partie aliquote de la solution avec de l'eau et on la titre avec de l'acide sulfurique dilué jusqu'à virage de la phénolphthaleine. La solution est une solution 1,033 N en carbanion diméthylsulfinyle.

On met en suspension 20,0 g (0,0518 mole) de chlorure de (benzyl)-triptyphénylphosphonium dans 50 ml de diméthylsulfoxyde et on siphone 50 ml (0,0517 mole) d'une solution 1,033 N de carbanion diméthylsulfinyle sous atmosphère d'azote dans la suspension agitée à la température ambiante. Il en résulte une solution rouge foncé contenant un précipité orange. On dilue le mélange avec 20 ml de diméthylsulfoxyde et on l'agitte à 23-26 °C pendant trente minutes.

On dissout 4,93 g (0,0226 mole) d'acide 5-trifluorométhylphthalaldéhydique dans 20 ml de tétrahydrofurane et on ajoute la solution goutte à goutte en vingt minutes à une suspension agitée de 1,04 g (0,0226 mole) d'hydrure de sodium (dispersion à 53,5 % dans l'huile minérale) dans 20 ml de tétrahydrofurane en refroidissant dans un bain de glace. Le dégagement d'hydrogène est vigoureux et il en résulte une solution jaune limpide lorsque l'addition est achevée. On laisse la solution se réchauffer jusqu'à la température ambiante, et un précipité blanc se sépare. On enlève le solvant sous pression réduite au-dessous de 35 °C, on dissout le solide amorphe blanc dans 25 ml de diméthylsulfoxyde et on ajoute la solution goutte à goutte à la solution agitée de phosphorane rouge foncé tout en refroidissant dans un bain de glace. On agite le mélange à 23-26 °C pendant cinq heures, puis à 73 °C pendant onze heures dans une atmosphère d'azote. On ajoute goutte à goutte du propionaldéhyde jusqu'à ce que la couleur rouge ait juste disparu, et on distille le diméthylsulfoxyde sous pression réduite. On dissout le résidu dans 150 ml de benzène, on ajoute 170 ml d'eau et 25 ml d'une solution à 5 % d'hydroxyde de sodium. On sépare la couche aqueuse et on la lave six fois avec des portions de 150 ml de benzène. On acidifie la solution aqueuse jaune avec une solution 6 N d'acide chlorhydrique et on l'extract avec trois portions de 100 ml de chlorure de méthylène. On groupe les extraits, on les lave à l'eau, on les déshydrate sur sulfate de magnésium anhydre, et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu solide huileux d'acide 4-trifluorométhylstilbène-2-carboxylique pèse 2,67 g.

I. Acide 2-phényl-5-trifluorométhylbenzoique.

On dissout 2,27 g (0,0078 mole) d'acide stilbène-carboxylique dans 78 ml d'une solution 0,1 N d'hydroxyde de sodium et on réduit sur un appareil d'hydrogénéation à la température ambiante et à une pression de 2,52 hPa sur 1 g de catalyseur à 10 % de palladium sur charbon. On enlève le cata-

lyseur par filtration, on acidifie le filtrat avec une solution 3 N d'acide chlorhydrique et on extrait trois fois avec du chlorure de méthylène. On évapore le solvant sous pression réduite, et le produit, l'acide 2-phényl-5-trifluorométhylbenzoïque, pèse 1,77 g, et fond à 111,5-113 °C. La sublimation du produit à 120 °C/0,2 mm donne 1,74 g d'une matière fondant à 142,5-144 °C.

J. 3-trifluorométhyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cycloheptène-5-one.

On dissout 1,74 g (0,0059 mole) d'acide 2-phényl-5-trifluorométhylbenzoïque dans 25 ml d'anhydride trifluoroacétique et on fait passer un courant de trifluorure de bore pendant quinze minutes à 23-26 °C. On agite le mélange, contenant un précipité jaune, à la température ambiante pendant environ quinze heures, puis on le verse dans 50 ml de glace et d'eau. On extrait le produit avec trois portions de 40 ml d'éther, on groupe les extraits, on les lave deux fois avec une solution à 5 % d'hydroxyde de sodium, deux fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, trois fois avec de l'eau, et on déhydrate sur sulfate de magnésium. On évapore l'éther sous pression réduite. Le produit est une huile jaune pesant 1,68 g.

K. 3-trifluorométhyl-5H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one.

On place 10,00 g (0,0362 mole) de 3-trifluorométhyl - 10,11 - dihydro - 5H - dibenzo[a,d]cycloheptène-5-one, 6,44 g (0,0362 mole) de N-bromosuccinimide et 125 ml de tétrachlorure de carbone dans un ballon de 500 ml équipé d'un agitateur et d'un condenseur à reflux. On ajoute 75 mg de peroxyde de benzoyle et on agite le mélange, et on le chauffe avec précaution jusqu'au reflux. Au bout de dix minutes environ, la réaction devient vigoureuse et il se libère du brome. Un précipité blanc de succinimide commence à se séparer et la couleur s'affaiblit et tourne au jaune. Après agitation au reflux pendant trois heures, on refroidit le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante, on sépare la succinimide par filtration et on extrait le filtrat avec quatre portions de 20 ml d'une solution 1,25 N d'hydroxyde de sodium. Après un lavage à l'eau et un séchage sur sulfate de magnésium anhydre, on distille le solvant sur le bain-marie bouillant sous pression réduite. On réchauffe le résidu huileux jaune pâle, pesant 12,20 g, et on l'ajoute à 125 ml de triéthylamine. Il se dégage de la chaleur et un solide se sépare. On chauffe le mélange au reflux en agitant pendant dix heures. Après refroidissement jusqu'à la température ambiante, on filtre le mélange et on lave le précipité avec du benzène. On groupe le filtrat et les liqueurs de lavage, on les concentre sur le bain-marie bouillant sous pression réduite, et on dissout le résidu solide brun huileux

dans 200 ml de benzène. On lave la solution avec trois portions de 50 ml d'eau, deux fois avec 25 ml d'une solution 3 N d'acide chlorhydrique, quatre fois avec des portions de 50 ml d'eau, et on sèche sur sulfate de sodium anhydre. On distille le benzène sous pression réduite ce qui laisse un solide brun légèrement huileux comme résidu. Ce produit pèse 9,9 g. La recristallisation dans le cyclohexane donne 7,26 g (75 %) de produit; point de fusion de 117,5-119 °C. Un échantillon analytique provenant d'un autre essai fond à 118-119 °C.

Analyse : C₁₆H₉F₃O.

Calculé (%) :

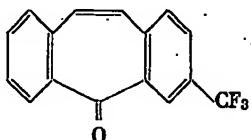
C : 70,07; H : 3,31; F : 20,79.

Trouvé (%) :

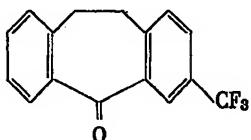
C : 70,10; H : 3,23; F : 20,68.

RÉSUMÉ

A. Procédé de préparation du composé ayant la formule structurale :

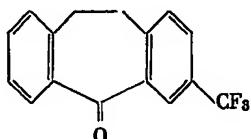


caractérisé par le fait qu'il comprend la bromation du composé de formule structurale :

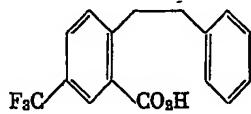


avec une N-bromoamide, suivie par l'élimination de HBr du composé bromé intermédiaire.

B. Procédé de préparation du composé de formule structurale :

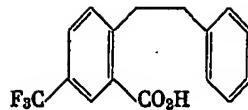


caractérisé par le fait qu'il comprend la fermeture du noyau du composé de formule structurale :

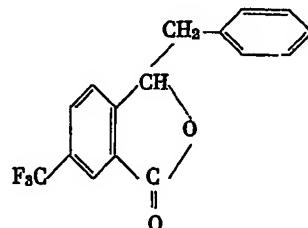


dans l'acide trifluoroacétique avec le trifluorure de bore comme catalyseur.

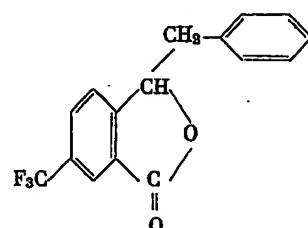
C. Procédé de préparation du composé de formule structurale :



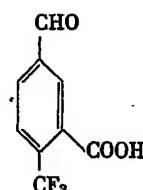
caractérisé par le fait qu'il consiste à réduire le composé de formule structurale :



D. Procédé de préparation du composé de formule structurale :

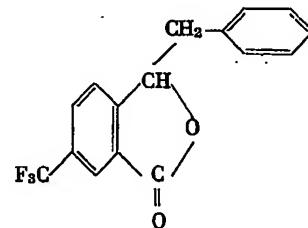


qui consiste à faire réagir le composé de formule structurale :



avec un réactif de Grignard préparé à partir d'un halogénure de benzyle, ce qui est suivi d'une hydrolyse à l'aide du produit d'addition de Grignard.

E. A titre de produit industriel nouveau, un composé de formule structurale :



Société dite : MERCK & CO., INC.

Par procuration :

SIMONNOT, RINUY, SIMONNOT, SANTARELLI

THIS PAGE BLANK (USPTO)